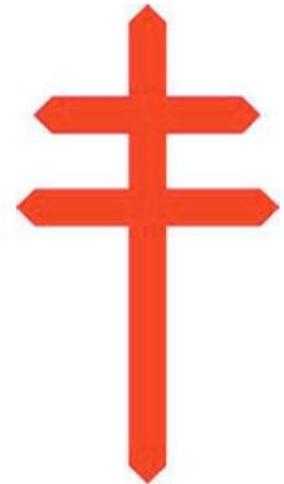
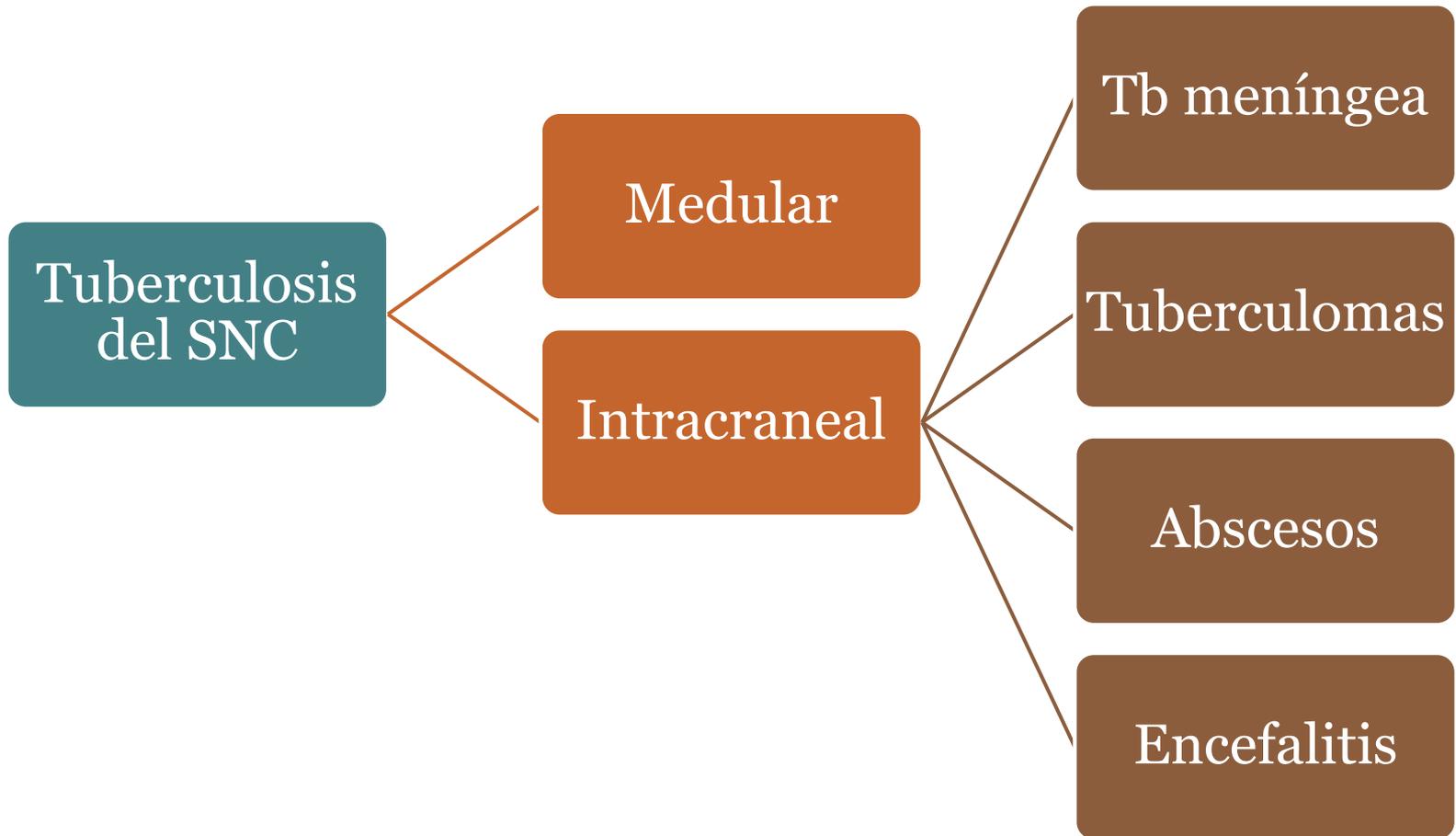


# Tuberculosis de Sistema Nervioso Central

Dr. Daniel O Pacheco Rosas  
Pediatra Infectólogo  
Hospital de Pediatría CMN SXXI



# TB en SNC



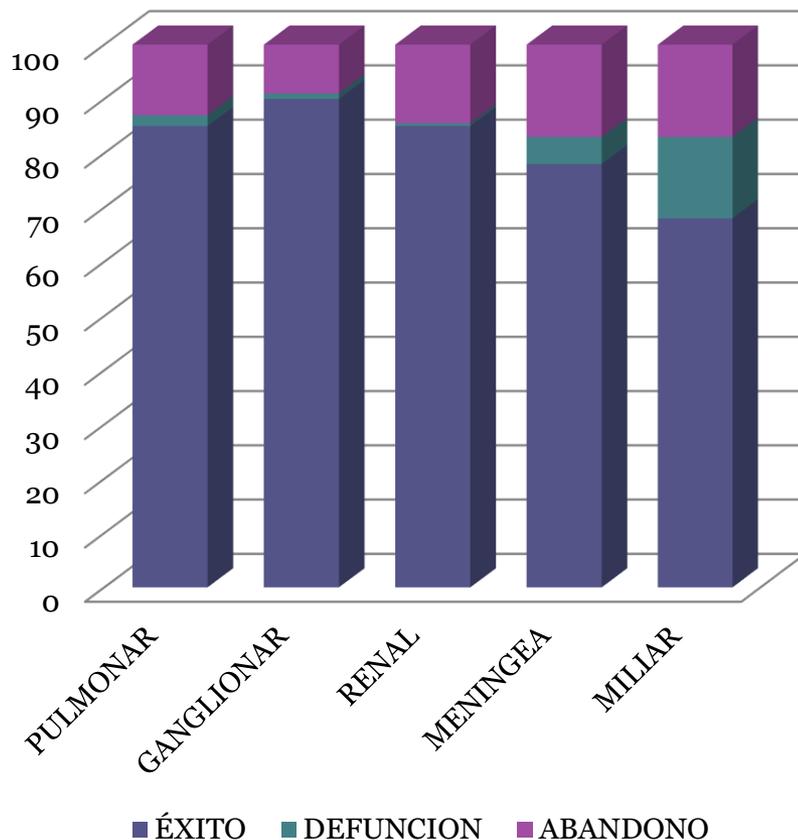
# Que debemos saber respecto al bacilo?

- Capacidad de permanecer en estado de latencia
- Microorganismo de división lenta
- Propiedades antifagocíticas
  - Replica dentro de macrófagos (microglia)
- Capacidad de aerosolizar
- Diferentes poblaciones bacilares



# TB MENINGEA

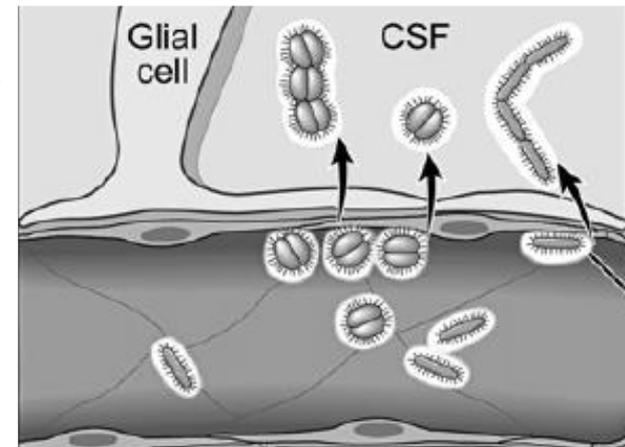
**Clasificación de salida de casos de TB según Localización. Menores de 18 años México 2000-2005**



- Representa 1% de todas las formas de tuberculosis
- Mayor mortalidad junto con miliar
- Niños < 1 año
- Reto diagnóstico
  
- Inflamación granulomatosa progresiva de meninges
  - Hidrocefalia
  - Infartos
  - Muerte

# \*Patogénesis, cómo llega al SNC?

- Focos de Rich
  - Resultado de bacteremia
  - Granulomas en parénquima que rompen al espacio subaracnoideo
  - Transcurrir meses a años
  - Expresión de genes que aumentan adhesión y penetración a SNC
  - Nuevos modelos animales

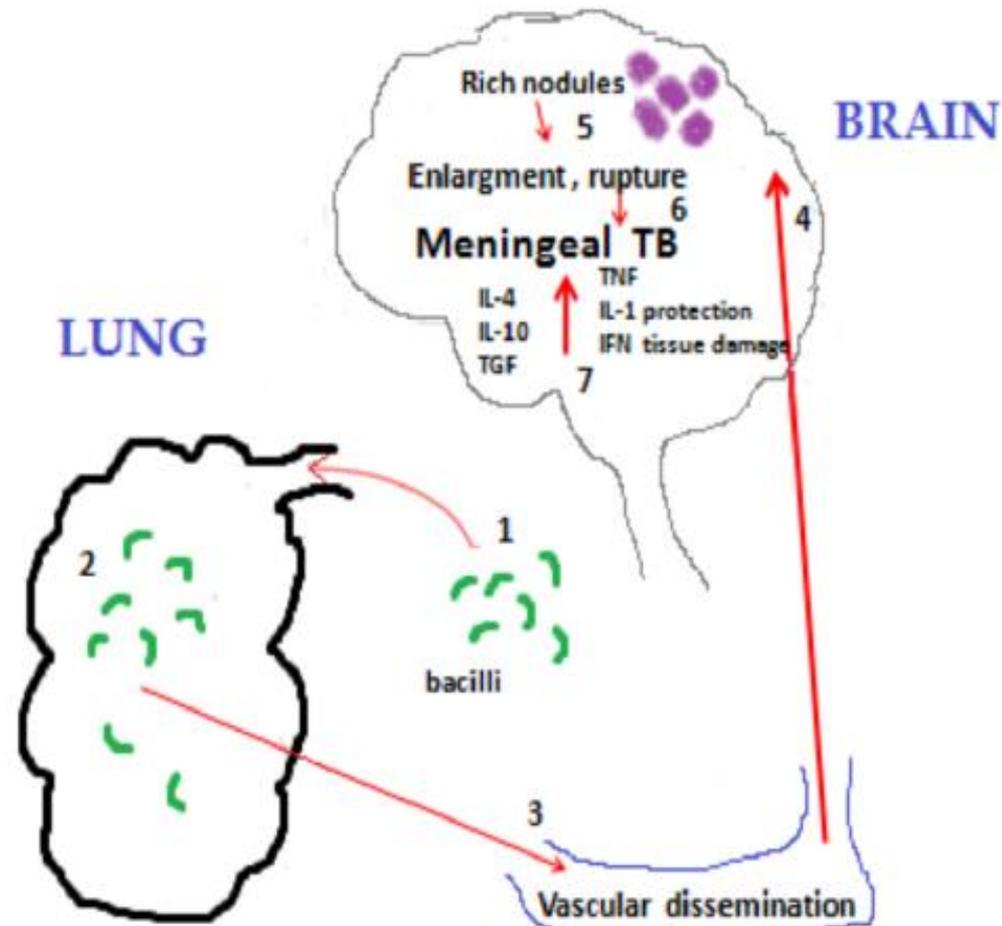


Rich AR, McCordock AC. Bull. Johns Hopkins Hosp 1933;52:5-37

Thwaytes GE, et al. Clin Chest Med 2009;30:745-754

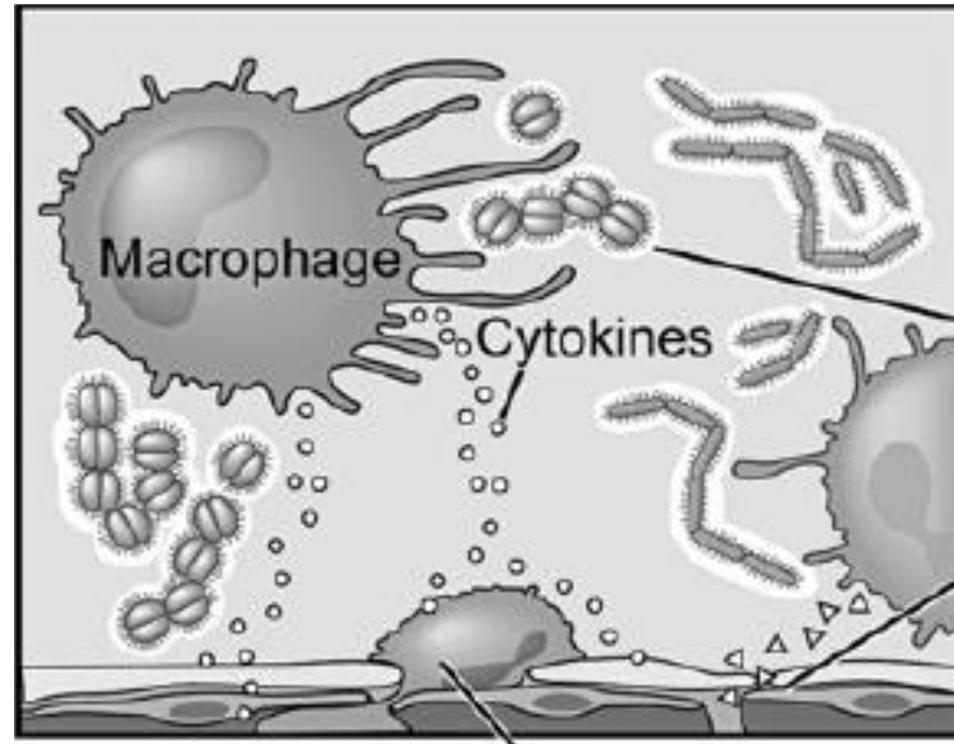
# Patogenia

- Genotipos diferentes
- Neurotropismo
- Factores de mayor adherencia a endotelio de BHE
- Citocinas proinflamatorias  
TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6
  - Macrogliia, astrocitos
  - Celulas epiteliales, endotelio

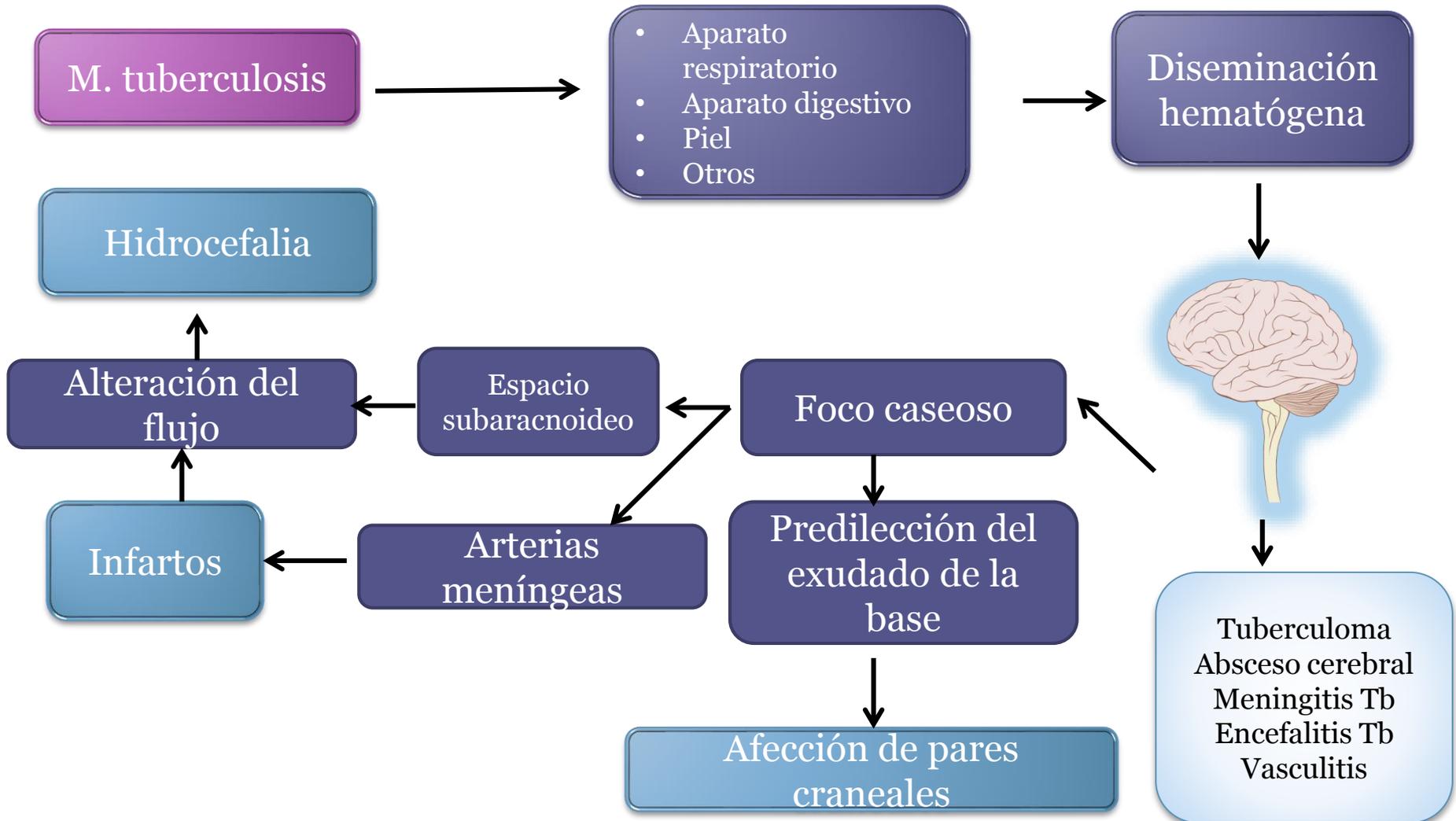


# Neuropatogenesis

- TNF alfa
- Microglia como células residentes
- Resultado
  - Meningitis
  - Tuberculosa
  - Encefalitis
  - Tuberculoma

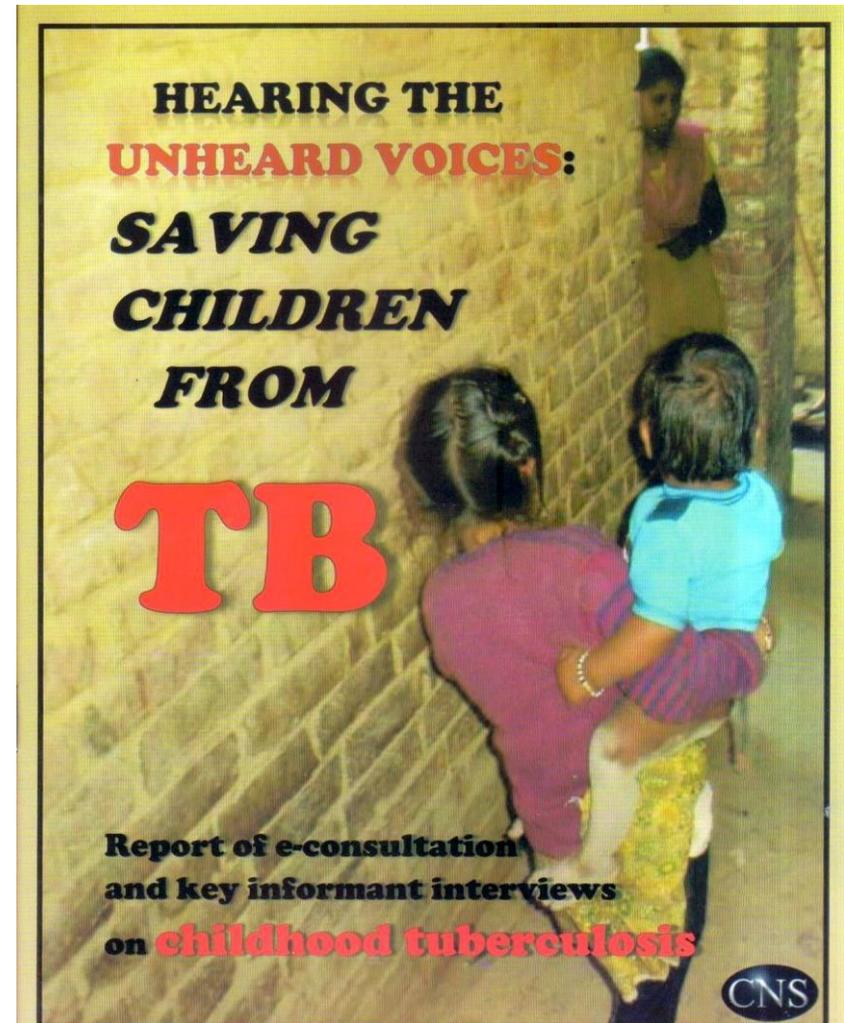


# Fisiopatogenia



# Como distinguirla tempranamente?

- Recordar: Es una **URGENCIA MEDICA**
- Requiere: diagnóstico y tratamiento tempranos
- Dos situaciones clave
  - Antecedentes epidemiológicos
  - Susceptibilidad del huésped



# TUBERCULOSIS MENINGEA

El tiempo promedio entre infección primaria y desarrollo de síntomas neurológicos es 3 meses

Historia familiar de tuberculosis es de 50-60%

PPD es positivo en 30-50%

# Cuadro clínico

Sospecharlo....

- Meningitis de evolución sub aguda
  - 4 síndromes: febril, meníngeo, daño neurológico, hipertensión intracraneana
- Compromiso de pares craneales (III, IV, VI, VII)
- Alteración de estado de conciencia, irritabilidad cambios conductuales
- Citoquímico *sugestivo*



# Manifestaciones clínicas

Síntoma	%
Fiebre	97%
Vómito	50-70%
Anorexia	30%
Irritabilidad	25%
Convulsiones	50%
Hidrocefalia	40-100%

## Líquido cefalorraquídeo

- Turbio o xantocrómico
- Hiperproteíorraquia (200-5000mg/dL)
- Celularidad (50-500/mm<sup>3</sup>)
  - Mononucleares
- Hipoglucorraquia
  - <40mg/dL

# Estadificación

MRC: British Medical Research Council

## Estadio I

- Síndrome infeccioso
- Fiebre irregular terciada
- Después de 1 a 2 semanas vómito 1 o 2 veces al día.
- 2-3 semanas

## Estadio II

- Somnolencia alternada con irritabilidad
- Cefalea intensa, signos meníngeos
- Crisis convulsivas, afección de pares craneales
- 2-4 semanas

## Estadio III

- Somnolencia o coma
- Signos meníngeos francos
- Hipertonía con opistótonos
- Enclavamiento de amígdalas
- 1-3 semanas

# Citoquímico de LCR



<b>Características del LCR</b>	<b>Normal</b>	<b>Meningitis purulenta</b>	<b>Meningitis tuberculosa</b>	<b>Meningitis aséptica</b>
<b>Aspecto</b>	Agua de roca	Opalino turbio	Agua de roca opalino	Agua de roca opalino
<b>Células</b>	0 a 10	Incontables >1000	10-500	10-1000
<b>Predominio</b>	Linfocitos	Polimorfonucleares	Linfocitos	Linfocitos
<b>Glucosa mg %</b>	40-80	Disminuida <20	Disminuida 15-30	Normal o disminuida
<b>Proteínas mg %</b>	15-45	Aumentadas	Aumentadas	Aumentadas
<b>PH</b>	7.32-7.42	Disminuido <7.20	Disminuido o normal	Normal

# Diagnóstico laboratorio

- BAAR en LCR
  - Sensibilidad variable 20 -86%
- Cultivo de LCR
  - S 25 a70%
- PCR en LCR
  - S 56% E 98%
  - *IS6110 PCR (N=677, India) S 76% E 89%*
- ADA en LCR
  - S 44 a 100% E 71 a 100%

Pai M. Lancet Infect Dis 2003; 3:633-643

Rok RB et al. Clin Microbiol Rev 2008; 21: 243-61

**TABLE 1: Laboratory diagnostic methods for tuberculous meningitis**

Diagnosis method		Time	Sensitivity	Specificity	Reference
I. Microbiological analysis	Culture	2 - 8 weeks	40 - 60%		17
	Smear	1-2 days	10 - 60%		17
II. Molecular analysis	PCR	1-2 days	31 - 100%	66 - 100%	3
	IS6110	1-2 days	32 - 100%	38 - 100%	33, 35-45
	MPB64 gene	1-2 days	53 - 100%	85 - 100%	33, 47-57
	Multiplex PCR: Protein b, MPB64, IS6110	1-2 days	94.4%	100%	18
	Nested PCR	1-2 days	90 - 100%	90-100%	38, 49, 54
	Wide-Range Quantitative Nested Real-Time PCR (WR-QNRT-PCR)	1-2 days	95.8%	100%	57
	GeneXpert MTB/RIF	1-2 days	96 -100% (smear +) 37 - 90% (Smear -)	98 - 100%	67-71
	III. Biochemical analysis	<i>M. tuberculosis</i> antigen detection	1-2 days	35 - 95%	95 - 100%
	Adenosine deaminase (ADA)	1-2 days	60 - 90%	80-90%	17
	Tuberculostearic acid (TSA)	1-2 days	80 - 100%		80-83

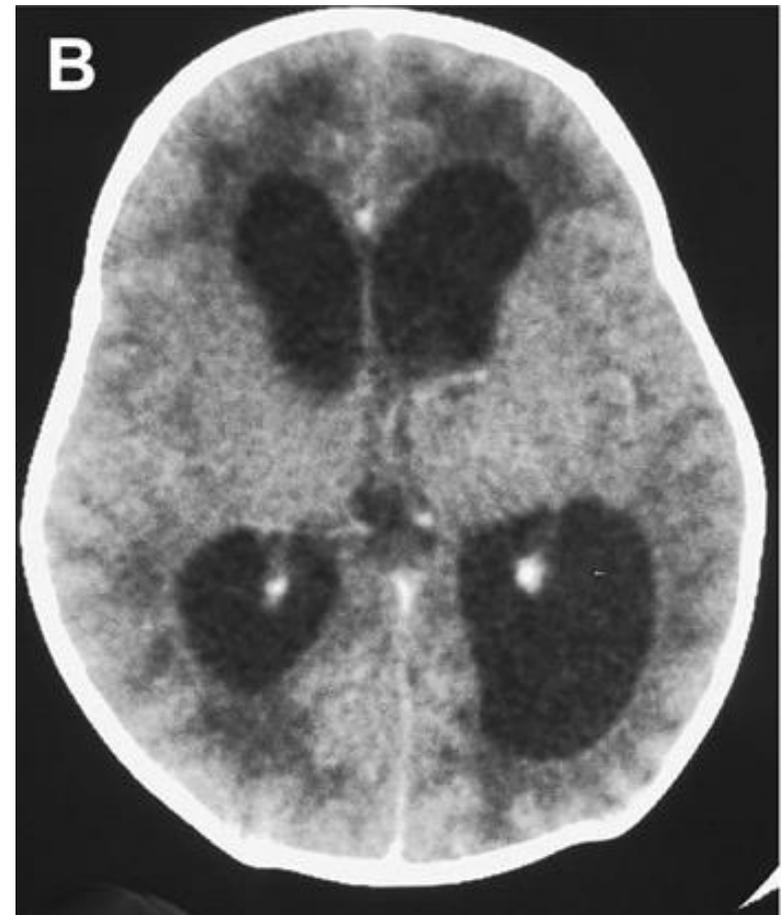
# Estudios de Gabinete

## TAC

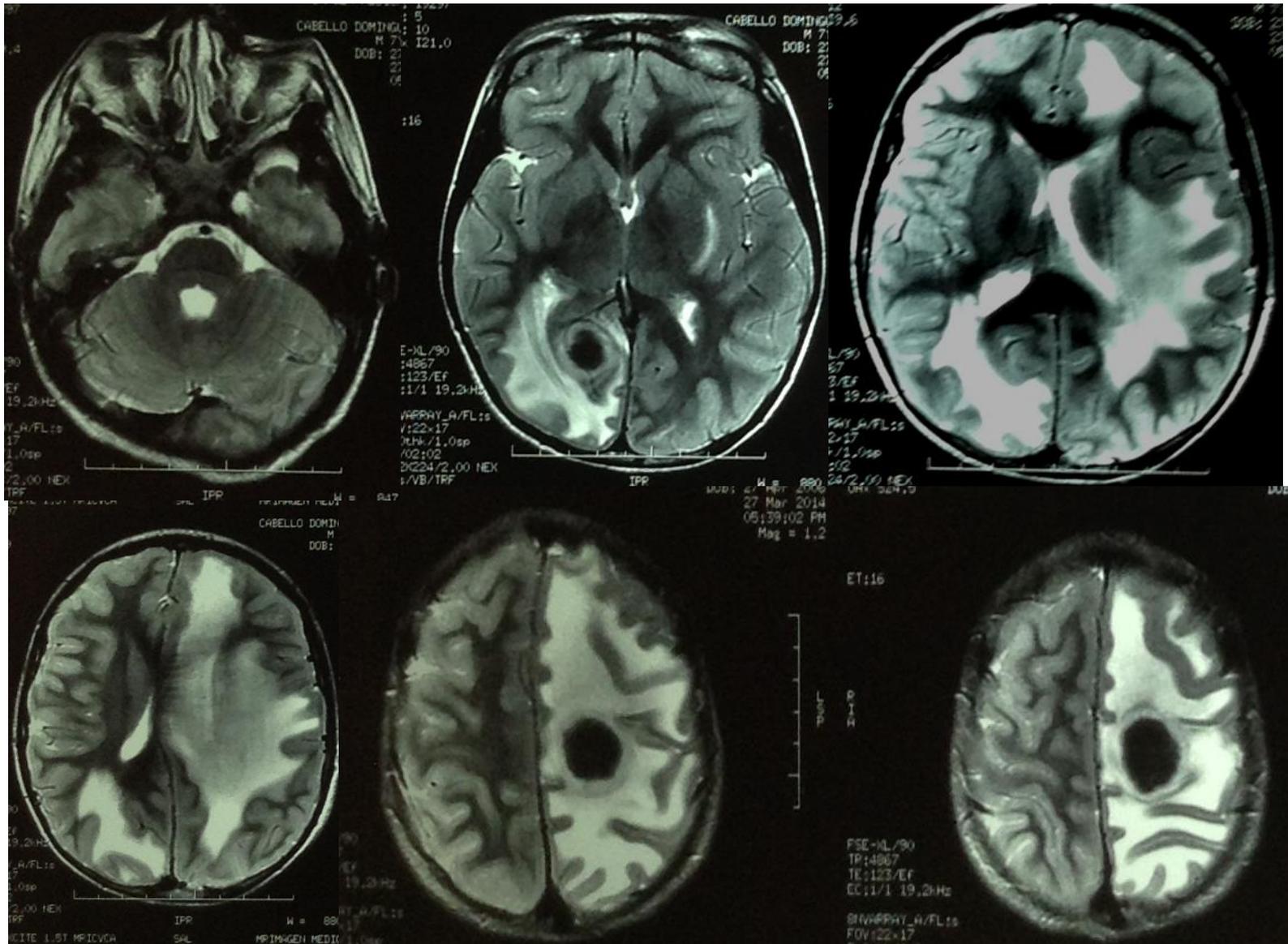
- Reforzamiento de meninges basales, hidrocefalia e infartos de region supratentorial

## RM contrastada

- Identifica mejor anomalías de parenquima
- Accesibilidad limitada, uso de anestesia



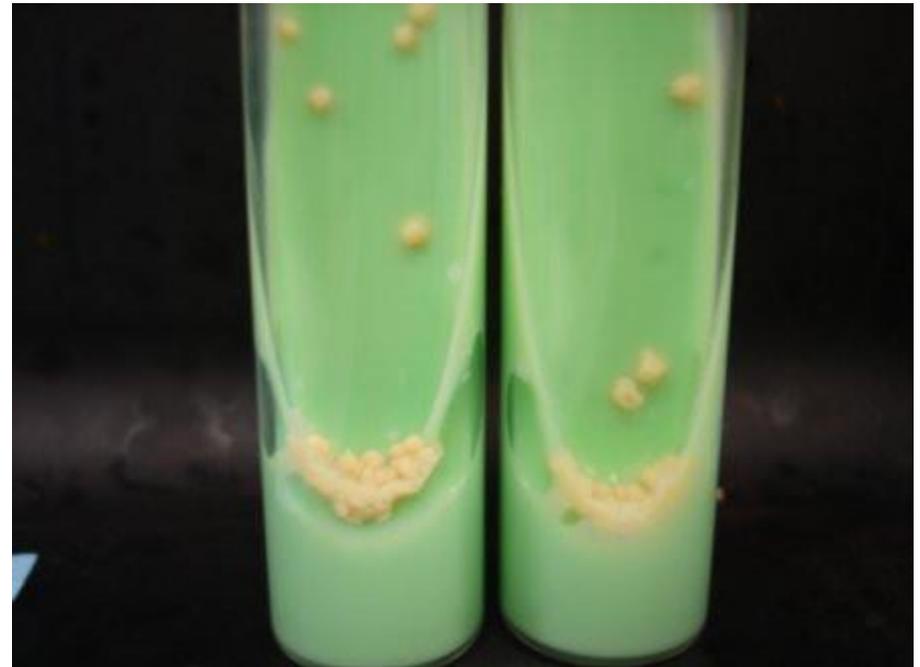




# Definición de caso

Definición microbiológica,  
uno de lo siguientes:

- Cultivo positivo de LCR para *M. tuberculosis*
- Signos y síntomas neurológicos compatibles, estudios de imagen sugestivos y aislamiento de *M. tuberculosis* de otro sitio estéril



# Definición de caso

## Definición clínica de caso

- Signos y síntomas neurológicos y mas de dos de los siguientes
  - Evidencia de contacto con caso índice
  - PPD rector
  - Anormalidades en LCR sin evidencia de otra causa infecciosa
  - Alteraciones sugestivas en estudios de imagen (TAC o IRM)



# Diagnósticos diferenciales

- Meningitis purulenta
- Parcialmente tratada
- Encefalitis
- Encefalopatía: tóxica, metabólica
- Absceso cerebral
- Tumor de SNC
- Hematoma crónico subdural
- Vasculitis
- Etc....

# Tratamiento

- Esquema primario
- 4 fármacos
  - Isoniazida (10-20mgkdia)
  - Rifampicina (10-20mgkdia)
  - Etambutol (15-25mgkdia)
  - Pirazinamida (15-30mgkdia)
- 12 meses: 2 intensiva, 10 mantenimiento

# Tratamiento

## Esteroides

- 8-11 semanas de duración
- Adultos:
  - Dexametasona 12 mg día primeras 3 semanas
  - Prednisona 60 mg día 4 semanas, 30 mg 4 semanas, 15 mg dos semanas, 5 mg una semana
- Niños
  - Dexametasona 0.3 -0.4mgkdía (max 8mg día <25 kg)
  - Prednisona 1mgkdía

---

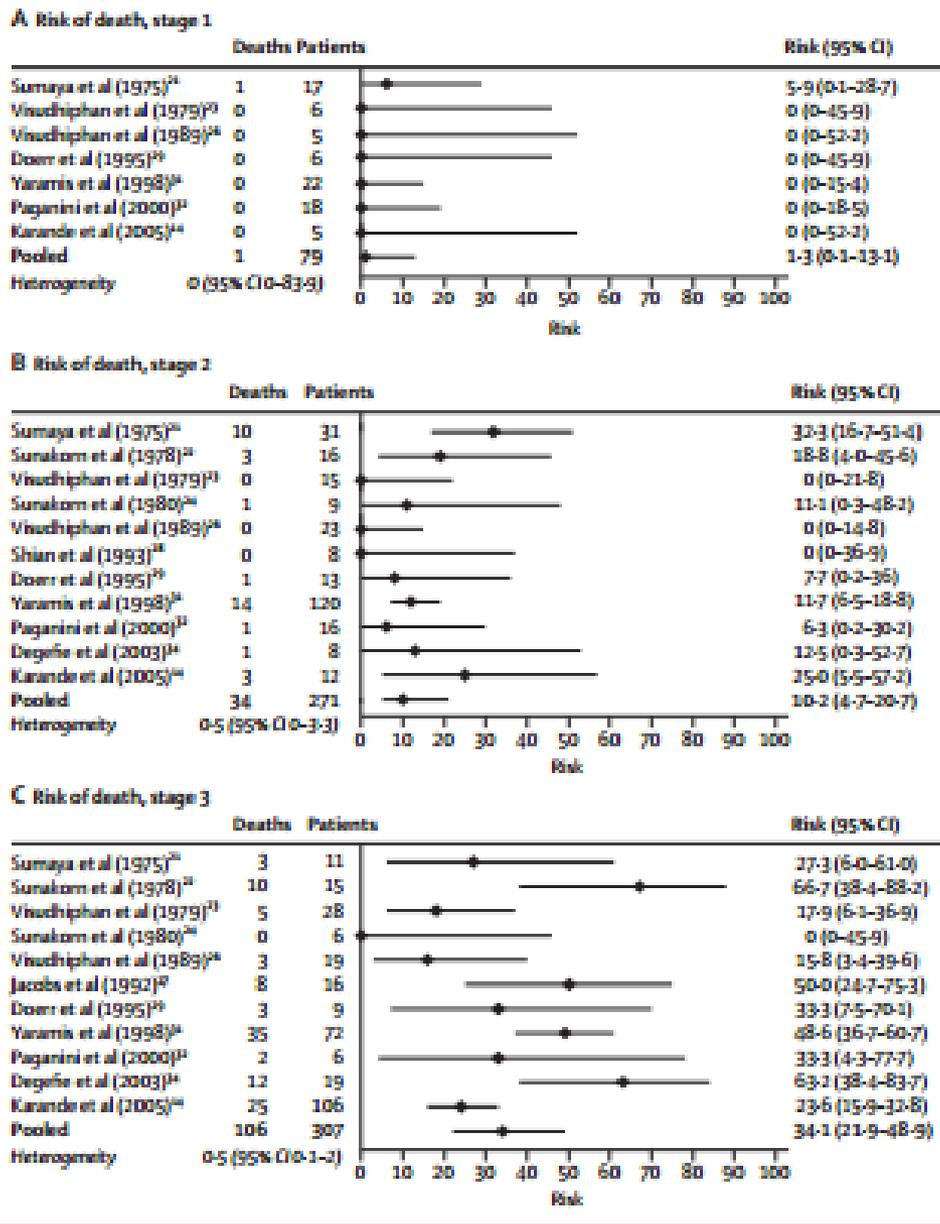
# Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis

Lancet Infect Dis 2014;  
14: 947-57

*Silvia S Chiang\*, Faiz Ahmad Khan\*, Meredith B Milstein, Arielle W Tolman, Andrea Benedetti, Jeffrey R Starke, Mercedes C Becerra*

- 19 estudios
- Ocho idiomas distintos
- 1636 pacientes
- Riesgo de muerte 19.3% (IC 14-26%)
- Probabilidad de sobrevida sin secuelas 36.7% (IC 27.9-46.4)

# Pronóstico

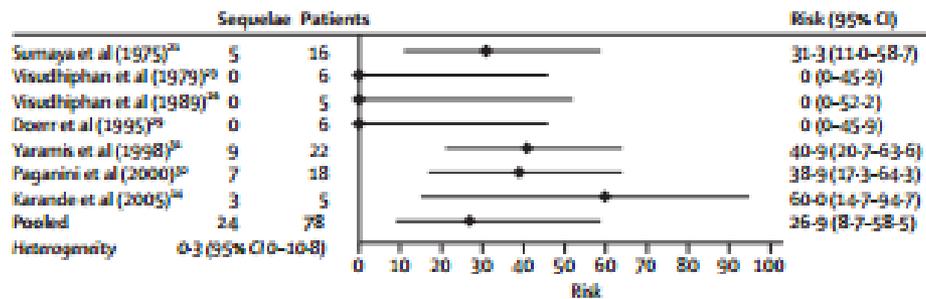


**Figure 3: Risk of death stratified by disease stage**  
 Risk of death for Medical Research Council stage 1 (A), stage 2 (B), and stage 3 (C). Four arms excluded from (A), one from (B), and two from (C) because the denominators were less than five.

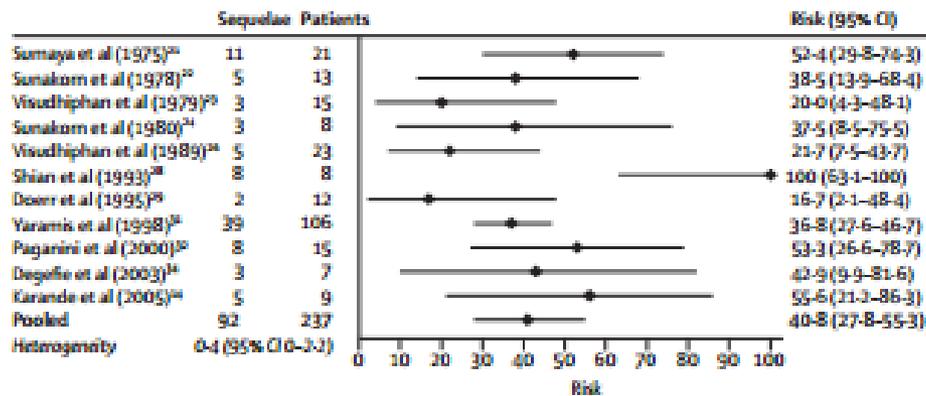
Estadio	Mortalidad (%)
I	1-3
II	4.7-20.7
III	21.9-48.9

# Pronóstico

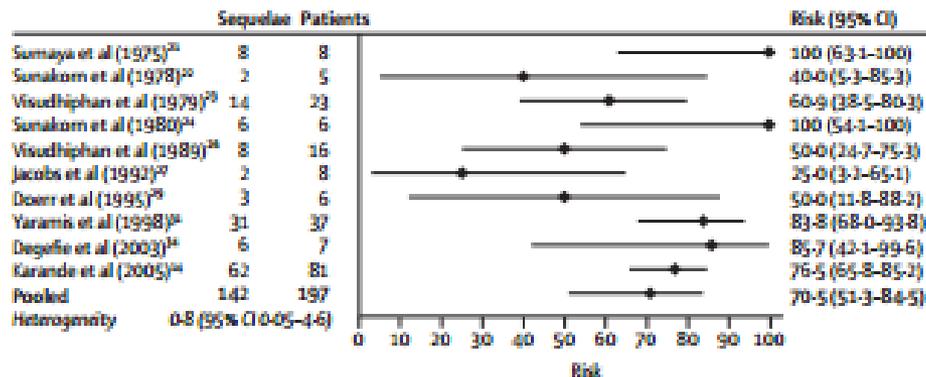
A Risk of neurological sequelae among survivors, stage 1



B Risk of neurological sequelae among survivors, stage 2



C Risk of neurological sequelae among survivors, stage 3



Estadio	Secuelas (%)
I	26 (8.7-58.5)
II	40.8 (27.8-58.5)
III	70.5 (51.3-84.5)

Figure 4: Risk of neurological sequelae among survivors, stratified by disease stage  
Risk of neurological sequelae for Medical Research Council stage 1 (A), stage 2 (B), and stage 3 (C). Four arms were excluded from (A), one from (B), and two from (C) because the denominators were less than five.

# Secuelas

- Alteración en pares craneales
- Oftalmoplejia
- Crisis convulsivas /epilepsia
- Trastornos psiquiátricos
- Ataxia, hemiparesia
- Ceguera, sordera
- Alteraciones cognitivas y retardo mental

# Ficha de identificación

Nombre: B.C.E.M

Fecha de nacimiento: 03-08-2010

Edad al ingreso: 8 meses

Fecha de ingreso: 19-04-2011

Fecha de egreso: 27-05-2011

# Antecedentes

## Perinatales

- G03, control prenatal adecuado, normoevolutivo. Resuelto vía abdominal a 38 SEG. APGAR 8/9. Peso 3,700g. Talla 51 cm.

## Personales patológicos

- Atresia intestinal diagnosticada al nacimiento, operado de plastia duodenal a los 7 días de vida. Enfermedad por reflujo gastroesofágico en tratamiento (cisaprida y ranitidina).

## Esquema inmunizaciones

- BGC (1), Hepatitis B (3), Pentavalente acelular (3), neumococo (2), rotavirus (2).

# Padecimiento actual

8 días antes presentó:

Fiebre no cuantificada

Vómito de contenido  
alimentario 3-4/24 horas  
y evacuaciones  
disminuidas de  
consistencia sin sangre  
3/24 h (5 días)

1 día previo a su ingreso:  
Crisis convulsivas, tónicas  
y clónicas generalizadas,  
desviación de la mirada.

# Al ingreso al HP CMN SXXI:

## Exploración física:

- Rigidez de nuca, tono ligeramente incrementado en extremidades inferiores.
- No signos meníngeos.
- Resto normal.

LCR HGZ: turbio, 288 células/mm<sup>3</sup>, 77% PMN, 45 mg/dL glucosa.  
LCR HP CMN SXXI: 105 células/mm<sup>3</sup>, 58% PMN, 42% PMN,  
12mg/dL glucosa, 110.8mg/dL proteínas.





# Conclusiones

- Considerar TB en SNC como posibilidad de diagnóstico
  - Cuadro clínico, citoquímico, neuroimagen
- Agotar posibilidades de confirmar diagnóstico
- Referir a especialista

**WHEN A VIRUS (HIV)  
AND A BACTERIA (TB)  
CAN WORK SO WELL  
TOGETHER -  
WHY CANT WE?**

**MICHEL SIDIBE**

# TODO MÉXICO ES TERRITORIO...



*TB*

24 de marzo

Día mundial  
de la **tuberculosis**